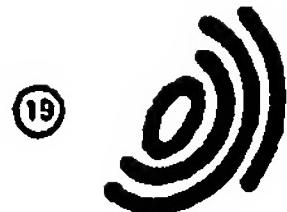


CD



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 014 976
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80100792.3

(51) Int. CL³: C 07 D 203/22
A 61 K 31/395

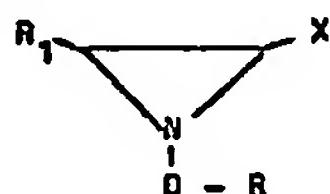
(22) Anmeldetag: 16.02.80

(30) Priorität: 21.02.79 DE 2906603

(71) Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH
Sandhofer Strasse 112-132 Postfach 31 01 20
D-6800 Mannheim 31-Waldhof(DE)(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.09.80 Patentblatt 80/18(72) Erfinder: Bosies, Elmar, Dr.rer.nat.
Delpstrasse 11
D-6940 Weinheim(DE)(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE(72) Erfinder: Kampe, Wolfgang, Dr.rer.nat.
Zedemstrasse 49
D-6805 Heddesheim(DE)(72) Erfinder: Thiel, Max, Dr.rer.nat.
S 6, 35
D-6800 Mannheim 1(DE)(72) Erfinder: Bicker, Uwe, Dr.rer.nat.
Hirschstrasse 59
D-6143 Lorsch(DE)(72) Erfinder: Boerner, Dietmar, Dr.med.
Joh.-Walterstrasse 21
D-6840 Lampertheim-Hüttenfeld(DE)

(54) N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Substanzen enthaltende Arzneimittel.

(55) Neue N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf, sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel mit immunstimulierender Wirkung, die diese Verbindungen enthalten.

014 976 A1

in der
X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy carbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,
R Wasserstoff, eine eventuell substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte, überbrückte, ungesättigte und/oder durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Hetarylgruppe und
R, Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,
wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxy carbamoylgruppe und R, Wasserstoff bedeuten, R nicht die

EP

BEST AVAILABLE COPY



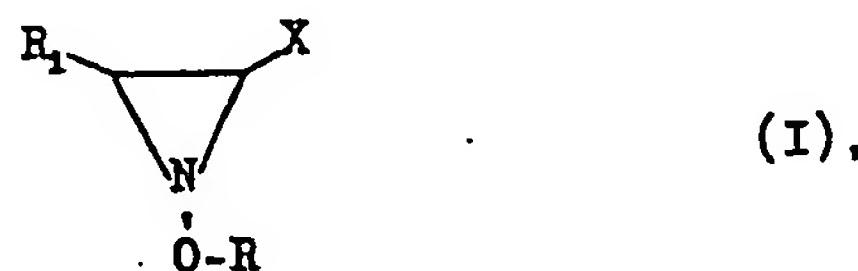
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

2286

N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Substanzen enthaltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I

5



in der

10 X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy carbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

R Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch

15 Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-,

- 2 -

- Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-,
 Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-
 carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy-
 oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls durch
 5 Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-
 Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine
 Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-
 carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein
 kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxo-
 10 gruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome
 unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die ge-
 gebenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl-
 Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine
 15 Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-,
 Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-,
 Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,
 Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-,
 Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein können,
 und
 20 R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,
 wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxycarbonyl-
 gruppe und R₁ Wasserstoff bedeuten, R nicht die Methyl-,
 25 Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf,
 sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.
 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen asymmetrische
 30 Kohlenstoffatome und können in cis-trans-Isomeren auftreten.
 Gegenstand der Erfindung sind sämtliche stereoisomeren Formen
 sowie deren Gemische. Die gegebenenfalls durchzuführende
 Trennung der stereoisomeren Formen wird nach an sich be-
 kannten Verfahren vorgenommen.
 35 Aus den deutschen Offenlegungsschriften 27 27 550, 26 56 523
 und 27 31 264 sind immunstimulierend wirkende Aziridin-2-

carbonsäurederivate bekannt, die am Ringstickstoffatom acyliert sind.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, daß eine 5 Klasse von Aziridin-2-carbonsäurederivaten, die am Ringstickstoffatom anstelle der Acylgruppe einen Alkoxy-, Aryloxy- oder Hetaryloxy-Substituenten tragen, eine deutlich bessere Immunstimulation zeigen und zusätzlich keine nennenswerten Nebenwirkungen aufweisen. Diese Substanzen 10 eignen sich daher vorzüglich zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden sind.

Des Weiteren wurde im Tierversuch gefunden, daß die erfundungsgemäßen Substanzen eine Wirksamkeit gegen maligne 15 Tumore besitzen und daher als Adjuvans für eine Immuntherapie maligner Tumore geeignet sind. Ferner wurde gefunden, daß diese Substanzen auch in der Lage sind, die Knochenmarkstoxizität von Röntgenbestrahlungen oder Zytostatica zu verringern bzw. teilweise zu kompensieren.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₁ Wasserstoff und X eine Alkoxy carbonyl- oder eine Carbamoylgruppe bedeuten, sind zum Teil literaturbekannte Verbindungen (siehe beispielsweise Chem. Abstracts 81, 25 474 t und 85, 192 460 z). 25 Angaben über eine pharmakologische Wirksamkeit dieser Verbindungen sind diesen Literaturstellen jedoch nicht zu entnehmen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen 30 Formel I sowie die Verwendung von am Ringstickstoffatom substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I'

35



in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder
eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

5

R' Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach
ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch
Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-,
Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-,
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alk-
oxycarbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-,
Alkoxy- oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls
durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cyclo-
alkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch
15 eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-,
Alkoxycarbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert
sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-
oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch
Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-
rest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen
20 Aryl- bzw. Hetaryl-Rest, die jeweils ein- oder mehrfach
durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-
carbonyl-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-,
Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-,
25 Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-,
den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylen-
dioxyrest substituiert sein können, und

R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

30

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze zur Be-
kämpfung von mit einer Schwächung des Immunsystems verbündeten
Krankheiten.

35 Die immunstimulierende Wirkung der erfindungsgemäßen Ver-
bindungen kann nachgewiesen werden:

1. durch den Anstieg der Leukozyten nach oraler und intrave-
nöser Applikation der obenerwähnten Substanzen,

2. durch die Erhöhung der Lymphozytentransformation, gemessen mit Hilfe des Einbaus von radioaktiv-markiertem Thymidin in Humanlymphozyten nach Inkubation mit den obenerwähnten Substanzen (vgl. hierzu: K. Resch in "Praxis der Immunologie", Herausgeber: K.O. Vorländer, Thieme-Verlag. Stuttgart 1976) und
3. mit Hilfe einer tierexperimentellen Infektion bei Mäusen.
- 10 Bei letzterer Untersuchung hat es sich überraschenderweise gezeigt, daß die zusätzliche Applikation der Substanzen der allgemeinen Formel I' zu einem bekannten bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeuticum, z.B. Chloramphenicol, einen deutlicheren therapeutischen Effekt zeigt als die alleinige
- 15 Applikation des bakteriostatischen Chemotherapeutikums.
- Gegenstand der Erfindung sind daher ferner Arzneimittel, die zusätzlich zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I' und geeigneten Träger- und Hilfsstoffen ein Chemotherapeuticum enthalten, wobei unter Chemotherapeutica handelsübliche
- 20 Substanzen mit antimikrobieller Wirkung, z.B. Penicilline, Cephalosporine, Sulfonamide, Aminoglykosid-Antibiotika, Tetracycline u.a. zu verstehen sind. Der synergistische Effekt zeigt sich deutlich beispielsweise bei der oben
- 25 angesprochenen Arzneimittelkombination, die ein Immunstimulans aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I' und das bakteriostatisch wirkende Chemotherapeuticum Chloramphenicol enthält.
- 30 Unter den in der Definition der Substituenten X, R, R' und R₁ als solche oder in Kombination mit anderen Gruppierungen, beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxycarbonyl-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen, vorkommenden Alkylresten sind geradkettige oder
- 35 verzweigte Kohlenwasserstoffketten mit 1-8, vorzugsweise 1-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Vorzugsweise findet die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl- und n-Hexylgruppe Verwendung. Als

weiteren aromatischen Heterocyclus kondensiert sein kann.
Bevorzugt sind der Pyridyl-, Chinolyl-, Furyl-, Thienyl-,
Benzofuryl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyrimidinyl-,
Pyridazinyl-, s-Triazolyl-, s-Triazineyl- und der Purinylrest.

5

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung soll Fluor, Chlor und Brom sein.

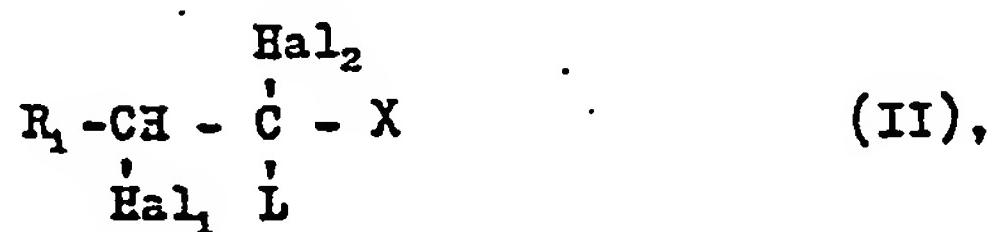
Als Acylreste in der Definition der Substituenten R und R'
10 sind für sich allein oder in Acylamino- und Acyloxy- Gruppierung Säurereste von organischen Carbonsäuren und Sulfonsäuren anzusehen. Bevorzugt sind der Formyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Furoyl-, sowie der Tosyl- und Methylsulfonylrest.

15 Die Carbamoyl-Gruppe des Substituenten X kann gegebenenfalls durch niedere Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und Acyl-Gruppen substituiert sein.

20 Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren darstellen. Insbesondere sind diese Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

25



in der

30

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, Hal₁ und Hal₂, Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal₁ und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können,

35 mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III



BAD ORIGINAL

in der

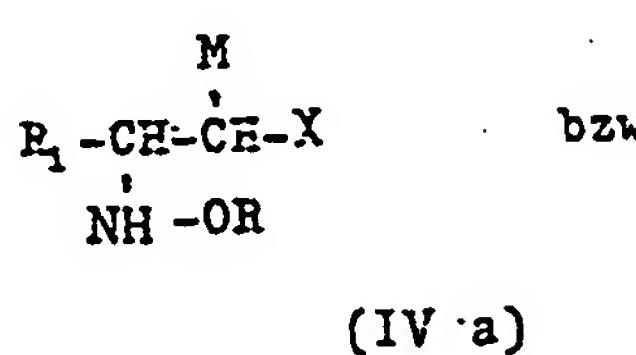
R die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt oder

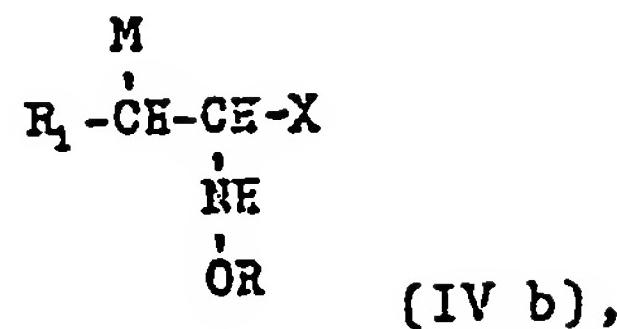
5

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV a oder IV b
bzw. deren Salze

10



bzw.



15

in denen

20 R₁, R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und M
Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeuten soll, wobei A
Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zu-
sammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare
Gruppierung darstellen soll,

25

mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt

oder

30 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



35

in der

Dialkylemino-Substituent ist die Dimethylaminogruppe, als Dialkylaminoxyrest ist die 2-Cyan-aziridin-1-yloxygruppe und als Acylaminorest sind die Formamido-, Acetamido- und Benzamidogruppe bevorzugt.

5

Unter einem ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest als Substituent R oder R' sind Reste mit 3-8, vorzugsweise 3-5 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wobei die Doppel- und/oder Dreifachbindungen an einer beliebigen Stelle der ungesättigten Kette stehen können. Besonders bevorzugt sind der Vinyl-, Allyl-, Methylallyl-, Crotyl-, 1-Methylprop-2-enyl-, Propargyl-, 2-Butinyl-, 1-Methyl-but-2-inyl- und 3-Pentinylrest.

10 15 Als Cycloalkyl bzw. Cycloalkenyl in der Definition der Substituenten R und R' sind Reste mit 3-10 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, der Cyclohexyl-, der Cyclohexenyl-, der Cycloheptenylrest, sowie mit 1-3 Kohlenstoffatomen überbrückte Cycloalkylgruppierungen, wie z.B. der Norbornyl- und Adamantylrest anzusehen. Die durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenylreste R und R' sind vorzugsweise der Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyran-, der Thianyl-, der gegebenenfalls substituierte Piperidinyl-, Morpholinyl- und Pyrrolidinyl-, sowie der Methylpiperazinylrest.

20 25 Als Arylreste in der Definition der Substituenten R und R' sind für sich allein oder in Aryloxy- oder Arylthio-Gruppierungen aromatische carbocyclische Reste, bevorzugt der Phenyl-, Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl- und Fluorenlylrest, anzusehen.

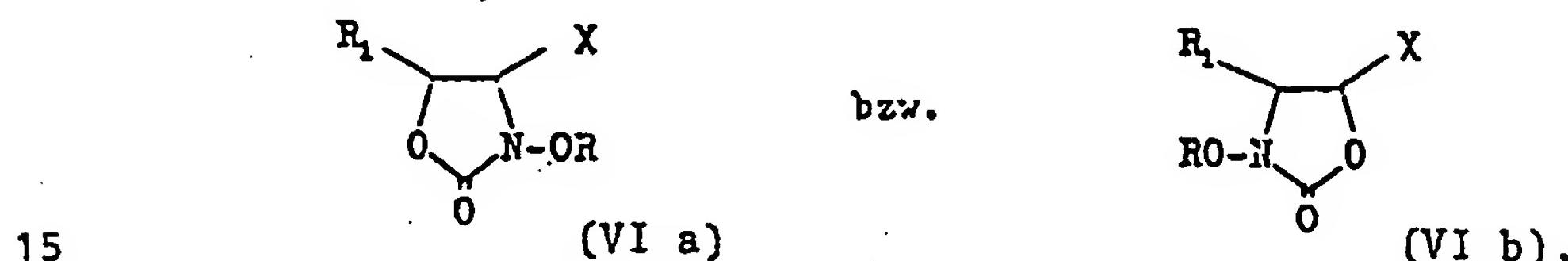
30 35 Unter einer Hetarylgruppe als Substituent R und R' wird ein 5- bis 6-gliedriges aromatisches Ringsystem mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff, der alkyliert oder acyliert sein kann, das mit einem oder zwei Benzolringen oder einem

R und R₁, die oben angegebenen Bedeutungen haben und X' die -CH=NOR₂-Gruppe darstellt, wobei R₂ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe vorstellt,

- 5 mit einem wasser- bzw. alkoholabspaltenden Reagenz behandelt
oder

d) ein Oxazolidinon der allgemeinen Formel VI a oder VI b

10



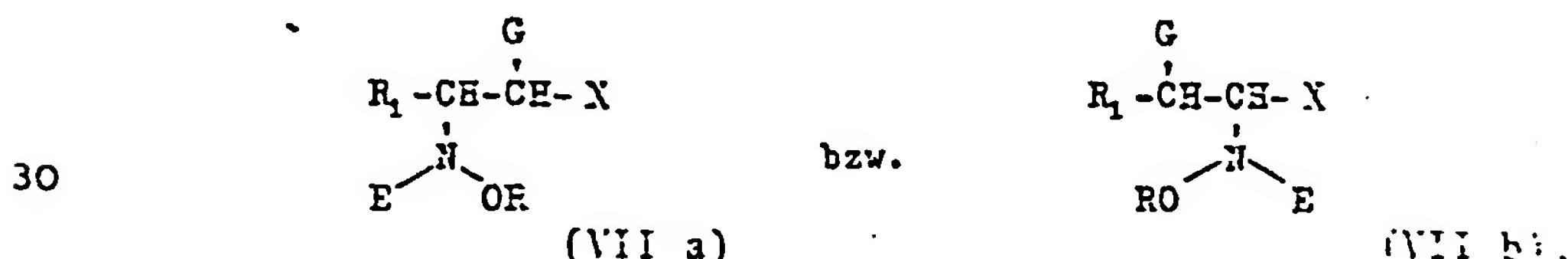
in denen

20 R, R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

einer Thermolyse unterwirft

oder

- 25 e) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII a oder VII b



in denen

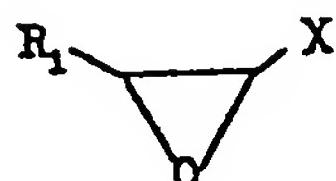
35 R, R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff, Chlor oder Brom und E Chlor, Brom, eine Tri-alkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsäuresterrest bedeuten,

- 40 mit einem E-G- abspaltenden Reagenz behandelt

oder

f) ein Epoxyd der allgemeinen Formel VIII

5



(VIII),

10 in der

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

15 mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III umsetzt, anschließend gewünschtenfalls in einer nach einem der vorstehenden Verfahren erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I einen bestimmten Substituenten X oder R in einen anderen durch den Anspruch definierten Substituenten X oder R umwandelt und

20 gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

25 Bei Verfahren a) und b) setzt man als Halogenwasserstoffabspaltendes Reagenz Basen ein, vor allem tert. Amine wie Triethylamin, Triethanolamin, Diazabicycloalkene u.a. Hierbei finden Alkohole wie Methanol, Ethanol und Butanol aber auch inerte Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Dioxan, Benzol oder Toluol Verwendung. Sehr gut lassen sich auch Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid einsetzen. Darüberhinaus finden in einigen Fällen vor allem Alkoholate wie Natriummethylat oder Natriumethylat in dem entsprechenden Alkohol Anwendung. Bewährt hat sich bei Verfahren b), vor allem, wenn die Gruppe A-Z die OH-Gruppe bedeutet, als wasserabspaltendes Mittel Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin, wobei dann in der

Regel Methylenchlorid oder Chloroform als Lösungsmittel eingesetzt wird. Die Wasserabspaltung gelingt jedoch auch mit Schwefelsäure.

- 5 Bei Verfahren c) kann man die üblichen literaturbekannten Methoden zur Umwandlung einer Oximgruppe in die Nitrilgruppe anwenden, wie z.B. die Wasser- bzw. Alkoholabspaltung mit Hilfe von Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphor-pentoxid, Trifluoracetanhydrid, Dicyclohexylcarbodiimid u.a.
- 10 Hierbei werden als Hilfsbasen Amine wie Triethylamin, Pyridin u.a. eingesetzt. Unter sehr schonenden Bedingungen läuft die Umsetzung mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin ab. Als Lösungsmittel wird hierbei bevorzugt Methylenchlorid oder Chloroform verwendet.

15

- Oxazolidinone der allgemeinen Formel VI a bzw. VI b werden beim Verfahren d) in der Regel ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Basen, wie z.B. Triethanolamin oder Dicyclohexylethylamin thermolysiert, wobei das Reaktionsprodukt während 20 der Thermolyse destillativ entfernt wird. Die Thermolysetemperaturen liegen üblicherweise zwischen 170°C und 250°C.

- Bei Verfahren e) werden als E-G-abspaltende Reagenzien im Falle, daß G gleich Wasserstoff ist, bevorzugt Alkoholate 25 wie Alkalimethylat oder Alkaliethylat in den entsprechenden Alkoholen eingesetzt. Man kann jedoch auch tert. Amine wie Triethylamin, Triethanolamin, Dicyclohexylethylamin oder Diazabicycloundecen in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Benzol, Toluol, Diethylether oder Dioxan verwenden. Für den 30 Fall, daß E und G Chlor oder Brom sind, kann man zur Abspaltung gängige Enthalogenierungsmittel, vorzugsweise Zink oder Natrium, einsetzen.

- Bei Verfahren f) kann man ein Epoxid der allgemeinen Formel 35 VIII mit Hydroxylaminderivaten der allgemeinen Formel III reagieren lassen und den dabei entstehenden Aminoalkohol wie bei Verfahren b) beschrieben zu einem Aziridinderivat der allgemeinen Formel I dehydratisieren. Man kann jedoch zur Umwandlung des Epoxids in ein Aziridin auch sehr gut Verbindungen wie R-O-N-P(O)(OAlk)₂[⊖] oder

$\text{Ph}_3\text{P}=\text{N}-\text{OR}$ einsetzen, wobei R die oben angegebene Bedeutung hat, Ph Phenyl und Alk niederes Alkyl wie Methyl oder Ethyl sein soll.

5 Als nachträgliche Umwandlungen eines Substituenten R oder X in Verbindungen der allgemeinen Formel I in einen anderen Substituenten R oder X seien beispielhaft aufgeführt:

10 die Umsetzung von Verbindungen mit X = Alkoxy carbonyl zu Verbindungen mit X = Carbamoyl,

die Oberführung von Substanzen mit X = Carbamoyl zu Verbindungen mit X = Nitril,

15 die Verseifung einer Nitrilgruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel I zu einer Carbamoyl- bzw. Carboxylgruppe X,

20 die Veresterung eines Carboxylrestes X zu einer Alkoxy carbonylgruppe X bzw. in Umkehrung dieser Reaktion die Verseifung von Verbindungen mit X = Alkoxy carbonyl oder Carbamoyl zu Substanzen mit X = Carboxyl sowie

25 die Veretherung von Verbindungen mit R = OH zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen der Substituent R die übrigen, oben angegebenen Bedeutungen aufweist.

Die Umwandlung der Ester- in die Amid-Gruppierung lässt sich mit gasförmigem Ammoniak in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Methanol oder Ethanol, oder wässrigem Ammoniak bei 0° bis +25°C durchführen. Das gewünschte Amid fällt aus oder wird aus dem Reaktionsgemisch z.B. durch Säulenchromatographie isoliert.

35 Zur Umwandlung der Carbamoyl- in die Nitrilgruppe werden literaturbekannte Dehydratisierungsmittel eingesetzt, wobei vor allem das Gemisch aus Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin angewendet wird. Als Lösungs-

mittel nimmt man üblicherweise halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Methylenchlorid bzw. Chloroform oder aber auch Acetonitril. Das gewünschte Nitril wird in der Regel durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die Verseifung einer Nitrilgruppe in eine Carbamoyl- bzw. Carboxylgruppe, die Veresterung eines Carboxylrestes zu einer Alkoxy carbonylgruppe sowie die Verseifung einer Alkoxy carbonyl- bzw. Carbamoylgruppe in einen Carboxylrest erfolgt in der Regel nach literaturbekannten Methoden.

Die Veretherung von 1-Hydroxyaziridin-2-carbonsäurederivaten zu den entsprechenden Alkoxy-, Aryloxy- bzw. Hetaryloxy-Derivaten erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden, vorzugsweise durch Umsetzen mit Verbindungen R''Y, in denen R'' die oben für R angegebenen Bedeutungen außer Wasserstoff hat und Y einen reaktiven Säurerest, vorzugsweise Halogen oder die Mesyloxy- bzw. Tosyloxygruppe, vorstellt. Diese Reaktion wird bevorzugt in Alkoholen, beispielsweise Methanol oder Ethanol, in Gegenwart der entsprechenden Alkalialkoholate durchgeführt. Man kann jedoch auch in Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid in Gegenwart von Hydriden, wie z.B. Natriumhydrid, arbeiten.

Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen benötigten Ausgangsprodukte sind bekannte Substanzen oder können in Analogie zu den für die Herstellung der bekannten Verbindungen beschriebenen Methoden dargestellt werden.

Verbindungen der Formel IV a lassen sich beispielsweise durch Anlagerung von O-substituierten Hydroxylaminderivaten an aktivierte, vorzugsweise bromaktivierte Acrylsäurederivate nach üblichen Methoden erhalten. Die Oxime der allgemeinen Formel V lassen sich in bekannter Weise aus den entsprechenden Aldehyden und den Hydroxylaminderivaten erhalten. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI werden vorzugsweise N-OR-substituierte Serin- bzw. Isoserin-Derivate mit Phosgen, Chlorameisensäureestern u.ä. cyclisiert.

Zur Herstellung pharmazeutischer Mittel mit immunstimulierender Wirkung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I' in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Traegersubstanzen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Oel, wie z.B. 5 Olivenoel, suspendiert oder gelöst und in Steckkapseln abgefüllt. Da der Wirkstoff saureabil ist, wird die Zubereitung mit einem erst im alkalischen Duenndarmmilieu löslichen Ueberzug versehen oder ein entsprechender Traegerstoff, wie beispielsweise eine höhere 10 Fettsäure oder Carboxymethylcellulose, zugemischt. Feste Traegerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearin- 15 säure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole), für orale Applikation geeignete Zuberei- tungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder schwach alkalische Puffer enthält. 20 Derartige Zusätze sind z.B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Phosphat- oder Carbonatpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethoxyd) zur 25 Viskositätsregulierung.

Zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden sind, werden die pharmakologisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I' in Einzeldosen von 1 bis 600, vorzugsweise von 50 bis 500 mg angewandt, wobei diese Einzeldosen je nach Bedarf einmal- oder mehrmals pro Tag verabreicht werden können.

Für Arzneimittelkombinationen, in denen die Verbindungen der allgemeinen Formel I') zusammen mit einem Chemotherapeutikum vorliegen, kommen im allgemeinen die gleichen galenischen Zubereitungsformen in Betracht wie für die oben aufgeführten

5 Einzelsubstanzen. Die beiden Wirkstoffe, ein Immunstimulans sowie das Chemotherapeuticum, liegen in der Regel in der Zubereitungsform im Verhältnis 10 : 1 bis 1 : 10 vor, wobei sich als vorteilhaft ein äquimolares Verhältnis der beiden Komponenten erwiesen hat.

10 Eine geeignete Zubereitung besteht z.B. aus 100 mg Chloramphenico als Chemotherapeutikum und 33,3 mg 2-Cyan-1-ethoxyaziridin sowie geeigneten Trägerstoffen wie Stärke und wird in Form von 250 mg Tabletten hergestellt, die in der Regel zweimal pro Tag oral eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind ausser den in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen noch die folgenden:

- 2-Cyan-1-hydroxyaziridin
- 5 2-Cyan-1-n-propoxaziridin
- 1-sec.-Eutoxy-2-cyanaziridin
- 1-tert.-Eutoxy-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-pentyloxyaziridin
- 2-Cyan-1-hexyloxyaziridin
- 10 1-(3-Chlorpropoxy)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(2.2.2.-trichlorethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-fluorethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-hydroxyethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2.3-dihydroxypropoxy)-aziridin
- 15 2-Cyan-1-(2-methoxyethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-tetrahydrofuryloxyaziridin
- 2-Cyan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-phenoxyethoxy)-aziridin
- 1-(2-Acetoxyethoxy)-2-cyanaziridin
- 20 2-Cyan-1-(3-N,N-dimethylaminopropoxy)-aziridin
- 1,2-Bis-(2-cyan-1-aziridinyloxy)-ethan
- 2-Cyan-1-(2-morpholinoethoxy)-aziridin
- 1-(2-Acetamidoethoxy)-2-cyanaziridin
- 1-(2-Benzamidoethoxy)-2-cyanaziridin
- 25 1-(1-Acetylpyrrolidin-4-ylmethoxy)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(2-oxazolidinon-5-ylmethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-nitroethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(3-methylmercaptopropoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-methylsulfinylethoxy)-aziridin
- 30 2-Cyan-1-(2-methylsulfonylethoxy)-aziridin
- S-(2-(2-cyanaziridin-1-yloxy)-ethyl)-isothiocarbonstoff
- 2-Cyan-1-(thian-3-yloxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-phenylmercaptoprothoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-cyanoethoxy)-aziridin

- 2-Cyanaziridin-1-yl-oxyessigsäure
2-Cyanaziridin-1-yl-oxyessigsäureethylester
2-Cyanaziridin-1-yl-oxyessigsäureamid
2-(2-Cyanaziridin-1-yl-oxy)-propionsäuremethylester
5 2-Cyan-1-methallyloxyaziridin
2-Cyan-1-(1-methyl-prop-2-enyloxy)-aziridin
1-(But-2-enyloxy)-2-cyanaziridin
1-Cinnamyloxy-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-propargyloxyaziridin
10 1-(But-2-inyloxy)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(1-methyl-prop-2-inyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(pent-3-inyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-cyclopropylmethoxy-aziridin
2-Cyan-1-(cyclohex-3-enylmethoxy)-aziridin
15 2-Cyan-1-cyclohexyloxyaziridin
2-Cyan-1-(4-methyl-cyclohexyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-norbornyloxyaziridin
2-Cyan-1-phenoxyaziridin
20 2-Cyan-1-(3-trifluormethylbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(3-fluorbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(4-cyanbenzyloxy)-aziridin
1-(4-tert.-Butylbenzyloxy)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(4-nitrobenzyloxy)-aziridin
25 1-(3-Carbethoxybenzyloxy)-2-cyanaziridin
1-(3-Carbamoylbenzyloxy)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(2-methylmercaptobenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylsulfinylbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylsulfonylbenzyloxy)-aziridin
30 2-Cyan-1-(4-sulfonamidobenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(4-phenylbenzyloxy)-aziridin

- 2-Cyan-1-(3,4-dichlorbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(3,4-methylendioxybenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methoxy-4-nitrobenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-hydroxy-5-nitrobenzyloxy)-aziridin
5 2-Cyan-1-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)-aziridin
1-(4-Aacetamidobenzyloxy)-2-cyanaziridin
1-Benzhydryloxy-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(2-naphthyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-furylmethoxy)-aziridin
10 2-Cyan-1-(3-thenyloxy)-aziridin ..
2-Cyan-1-(2-pyridylmethoxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-pyrimidinylmethoxy)-aziridin ..
2-Cyan-1-methoxy-3-methylaziridin
1-Methoxy-2-cyan-3-phenylaziridin
15 D-(+)-2-Cyan-1-(L-(-)-1-phenylethoxy)-aziridin
D-(+)-2-Cyan-1-(D-(+)-1-phenylethoxy)-aziridin
L-(-)-2-Cyan-1-(L-(-)-1-phenylethoxy)-aziridin
L-(-)-2-Cyan-1-(D-(+)-1-phenylethoxy)-aziridin ..

20 Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

25 Die Struktur der in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Substanzen ist durch Mikroverbrennungsanalyse, NMR- und Massenspektrum gesichert.

Beispiel 1

2-Cyan-1-ethoxyaziridin

Zu 2.29 g 2-Brom-3-ethoxyaminopropionitril-hydrochlorid (Fp:
5 97-100°C) in 30 ml Toluol gibt man 2.98 g Triethanolamin und
läßt 5 h unter Rückfluß kochen. Das Toluol wird dann am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit Ether behandelt,
filtriert und das Filtrat eingeengt. Den Rückstand nimmt man
in wenig eiskalter 2 N Salzsäure auf, extrahiert dreimal mit
10 Ether, wäscht die Etherphase mit Wasser neutral, trocknet
über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird dann
destilliert.

Ausbeute: 0.6 g (\approx 53 % d.Th.) 2-Cyan-1-ethoxyaziridin vom
15 $Kp_{0,1} : 38-40^\circ C$

In analoger Weise erhält man aus

a) 3-Benzylxyamino-2-brompropionitril-hydrochlorid
(Fp: 128-130°C)
20 das 1-Benzylxy-2-cyanaziridin ($Kp_{0,1} : 113-115^\circ C$)

b) 2-Brom-3-isopropoxyaminopropionitril-hydrochlorid
(Fp: 100-104°C)
25 ~~das 2-Cyan-1-isopropoxyaziridin~~ ($Kp_{0,1} : 28-29^\circ C$)

Beispiel 2

2-Cyan-1-ethoxyaziridin

30 Zu 4.7 g 2,3-Dibrompropionitril in 10 ml Ethanol tropft man
unter Rühren bei 20°C eine Lösung von 3.3 g Triethanolamin
in 10 ml Ethanol zu. Nach 1 h tropft man eine Lösung von
1.8 g O-Ethylhydroxylamin in 10 ml Ethanol und eine Lösung
von 3.5 g Triethanolamin in 10 ml Ethanol gleichzeitig zu
35 und läßt 120 h unter Rückfluß kochen. Nach dem Abkühlen
wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt, der Rückstand in
Diethylether aufgenommen, zweimal mit eiskalter 2 N Salzsäure

ausgeschüttelt, mit Eiswasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird dann destilliert.

5 Ausbeute: 0.44 g (\approx 17 % d.Th.) 2-Cyan-1-ethoxyaziridin vom
 $Kp_{0,1} : 38-40^\circ\text{C}$

Beispiel 3

2-Cyan-1-ethoxyaziridin

10

Zu 1.93 g 2-Brom-3-ethoxyaminopropionitril (ölige Substanz) in 20 ml Methylenechlorid gibt man bei 0°C 1.52 g Diazabicycloundecen und lässt die Lösung 48 h im Kühlschrank stehen. Dann wird eingeengt, der Rückstand mit Ether verröhrt, filtriert und das Filtrat eingeengt. Den Rückstand nimmt man in wenig eiskalter 2 N Salzsäure auf, extrahiert dreimal mit Ether, wäscht die Etherphase mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird dann destilliert.

15

Ausbeute: 0.4 g (\approx 36 % d.Th.) 2-Cyan-1-ethoxyaziridin vom
 $Kp_{0,1} : 38-40^\circ\text{C}$

Beispiel 4

1-(4-Chlorbenzyloxy)-2-cyanaziridin

Zu 4.7 g 2,3-Dibrompropionitril in 10 ml Ethanol tropft man bei 20°C unter Röhren eine Lösung von 3.3 g Triethanolamin in 10 ml Ethanol zu. Nach 1 h saugt man ab, gibt zu dem Filtrat 30 eine Lösung von 3.46 g 4-Chlorbenzyloxyamin in 20 ml Ethanol und lässt über Nacht bei Zimmertemperatur röhren. Anschließend wird eingeengt, der Rückstand in 50 ml Methylenechlorid aufgenommen und bei 0°C mit 3.34 g Diazabicycloundecen versetzt. Die Lösung lässt man 48 h im Kühlschrank stehen, engt ein, ver-

röhrt den Rückstand mit Ether, saugt ab und engt das Filtrat ein. Den Rückstand gibt man auf eine Kieselgelsäule (100 g; Fliesmittel: Ether/Ligroin i.V. 1/1). Das so erhaltene Produkt wird dann mit Ligroin verrührt und abgesaugt.

5

Ausbeute: 1.69 g (\approx 37 % d.Th.) 1-(4-Chlorbenzyloxy)-2-cyanaziridin vom Fp. 41-45°C

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2.3-Dibrom-
10 propionitril mit

a) Phenethoxyamin das

2-Cyan-1-phenethoxyaziridin (ölige Substanz)

15

b) 2-Methylbenzyloxyamin das

2-Cyan-1-(2-methylbenzyloxy)-aziridin (Fp. 45-49°C)

c) 3.4-Dimethoxy-benzyloxyamin das

2-Cyan-1-(3.4-dimethoxy-benzyloxy)-aziridin (Fp. 45-48°C)

20

d) 2-Fluorbenzyloxyamin das

2-Cyan-1-(3-fluorbenzyloxy)-aziridin ($Kp_{0,1}$: 138-140°C)

Beispiel 5

25

1-Ethoxvaziridin-2-carbonsäureethylester

Zu 69.6 g 2.3-Dibrompropionsäureethylester in 140 ml Ethanol gibt man 40 g Triethanolamin in 40 ml Ethanol. Nach 1 h tropft man gleichzeitig eine Lösung von 16.3 g O-Ethylhydroxylamin in 30 ml Ethanol und 40 g Triethanolamin in 80 ml Ethanol zu und lässt 12 h bei Zimmertemperatur röhren. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat 20 h unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird wieder abgesaugt, das Filtrat eingeengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt (100 g Kieselgel; Elutionsmittel: Aceton/Toluol i.V. 1/1). Man erhält ein gelbes Öl, das destilliert wird.

Ausbeute: 25.5 g ($\hat{=}$ 60 % d.Th.) 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester vom $Kp_{0,1}$: 38-40°C

In analoger Weise erhält man aus 2,3-Dibrompropionsäure-
5 ethylester und

a) O-Methylhydroxylamin den

1-Methoxaziridin-2-carbonsäureethylester, $Kp_{0,2}$: 42°C

10 b) O-Isopropylhydroxylamin den

1-Isopropoxaziridin-2-carbonsäureethylester

c) O-n-Butylhydroxylamin den

1-n-Butoxaziridin-2-carbonsäureethylester

15 d) O-Benzylhydroxylamin den

1-Benzylloxaziridin-2-carbonsäureethylester

e) O-Allylhydroxylamin den

20 1-Allyloxaziridin-2-carbonsäureethylester

Beispiel 6

25 1-Ethoxaziridin-2-carboxamid

22 g 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester (Herstellung siehe Beispiel 5) löst man in 100 ml Ethanol/100 ml konz. Ammoniak und lässt 3 d bei Zimmertemperatur stehen. Die

30 Lösung wird eingeeengt, und über eine Kieselgelsäule gereinigt (200 g Kieselgel; Elutionsmittel: Aceton/Toluol i.V. 1/1). Das Produkt kann aus Aceton umkristallisiert werden.

35 Ausbeute: 14.5 g ($\hat{=}$ 50 % d.Th.) 1-Ethoxyaziridin-2-carboxamid vom Fp: 52-54°C

In analoger Weise erhält man

- a) aus dem 1-Methoxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5a) das ..

5 1-Methoxaziridin-2-carboxamid; Fp. 83-86°C

- b) aus dem 1-Isopropoxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5b) das ..

10 1-Isopropoxyaziridin-2-carboxamid; Fp. 118-120°C ..

- c) aus dem 1-n-Butoxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5c) das ..

15 1-n-Butoxaziridin-2-carboxamid; Fp. 64-67°C ..

- d) aus dem 1-Benzylloxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5d) das ..

20 1-Benzylloxaziridin-2-carboxamid; Fp. 87-90°C ..

- e) aus dem 1-Allyloxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5e) das ..

25 1-Allyloxaziridin-2-carboxamid; Fp. 57-60°C ..

Beispiel 7

25 1-Allylox-2-cyanaziridin

Zu einer Suspension von 6.9 g 1-Allyloxy-2-aziridincarboxamid (Herstellung s. Beispiel 6e) in 110 ml Methylchlorid gibt man unter Rühren bei Zimmertemperatur 25.0 g Triphenylphosphin, 14.8 g Tetrachlorkohlenstoff und 9.8 g Triethylamin. Man läßt 20 h röhren, engt am Rotavapor ein, nimmt den Rückstand in Diethylether auf, filtriert, engt das Filtrat ein und gibt den eiligen Rückstand auf eine Kieselgelsäule (100 g Kieselgel; Elutionsmittel: Aceton/Toluol i.V. 1/1). Man erhält 2,6 g Rohprodukt, das anschließend destilliert wird.

Ausbeute: 1.9 g (\approx 32 % d.Th.) 1-Allyloxy-2-cyanaziridin
vom Kp_{0,1}: 58-59°C

In analoger Weise erhält man aus

5

- a) 1-Methoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6a) das
2-Cyan-1-methoxyaziridin (Kp_{0,1}: 31-32°C)
- b) 1-Ethoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6) das
2-Cyan-1-ethoxyaziridin (Kp_{0,1}: 38-40°C)
- 10 c) 1-Isopropoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6b) das
2-Cyan-1-isopropoxyaziridin (Kp_{0,1}: 28-29°C)
- d) 1-n-Butoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6c) das
1-n-Butoxy-2-cyanaziridin (Kp_{0,1}: 83-84°C)
- e) 1-Benzylxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6d) das
1-Benzylxy-2-cyanaziridin (Kp_{0,1}: 113-115°C)

15

Beispiel 8

20

1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäure (Natriumsalz)

1.59 g 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester (Herstellung s. Beispiel 5) lässt man 4 h in einer Mischung aus 10 ml Ethanol und 20 ml 0.5 N Natronlauge bei Zimmertemperatur 25 röhren. Die Lösung wird gefriergetrocknet, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Ether extrahiert und die wäßrige Lösung wieder gefriergetrocknet.

25

Ausbeute: 0.7 g (\approx 46 % d.Th.) 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäure-Natriumsalz vom Fp. 170°C (Z)

30

In analoger Weise erhält man:

55

aus 1-Methoxyaziridin-2-carbonsäureethylester (Herstellung s. Beispiel 5a) das 1-Methoxyaziridin-2-carbonsäure-Natriumsalz vom Fp. 205°C (Z).

Beispiel 9

- Analog Beispiel 4 erhält man durch Umsetzung von
 5 2,3-Dibrompropionitril mit:
- a) O-(2-Bromethyl)-hydroxylamin das
1-(2-Bromethoxy)-2-cyanaziridin (ölige Substanz)
 - b) O-(2-Hydroxyethyl)-hydroxylamin das
 10 2-Cyan-1-(2-hydroxyethoxy)-aziridin (ölige Substanz)
 - c) O-(2-Tetrahydropyranyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(2-tetrahydropyranloxy)-aziridin (ölige Substanz)
 - d) O-(2-Phenoxyethyl)-hydroxylamin das
 15 2-Cyan-1-(2-phenoxyethoxy)-aziridin (ölige Substanz)
 - e) 1,2-Bis-(aminoxy)-ethan das
1,2-Bis-(2-cyan-1-aziridinloxy)-ethan (ölige Substanz)
 - f) O-(2-Methyl-2-propenyl)-hydroxylamin das
 20 2-Cyan-1-(2-methyl-2-propenylloxy)-aziridin Zp_{0,1}: 65-67°C
 - g) O-(3-propinyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(3-propinylloxy)-aziridin (ölige Substanz)
 - h) O-Cyclohexyl-hydroxylamin das
 25 2-Cyan-1-cyclohexylloxy-aziridin (ölige Substanz)
 - i) O-(4-Cyanbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(4-cyanbenzylloxy)-aziridin Fp: 48-51°C (Ligroin)
 - k) O-(2-Pyridylmethyl)-hydroxylamin das
 30 2-Cyan-1-(2-pyridylmethoxy)-aziridin (ölige Substanz)
 - l) O-Ethoxycarbonylmethyl-hydroxylamin das
2-Cyanaziridin-1-yl-oxoessigsäureethylester (ölige Substanz)
 - m) O-(2-Methylbenzyl)-hydroxylamin das
 35 2-Cyan-1-(2-methylbenzylloxy)-aziridin Fp: 20°C

- n) O-(3-az-Trifluormethylbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(3-az-3-trifluormethylbenzylloxy)-aziridin oelige Substanz
- o) O-(5-Chlor-2-methoxybenzyl)-hydroxylamin das
1-(5-Chlor-2-methoxybenzylloxy)-2-cyanaziridin Fp: 62-64°C
- 5 p) O-(4-Methoxybenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(4-methoxybenzylloxy)-aziridin Fp: 44-46°C
- q) O-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(2,4-dichlorbenzylloxy)-aziridin Fp: 40-44°C
- r) O-(3,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin das
10 2-Cyan-1-(3,4-dichlorbenzylloxy)-aziridin Fp: 48-50°C
- s) O-(Pyrimidin-2-ylmethyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-aziridin
- t) O-(Pyrimidin-4-ylmethyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(pyrimidin-4-ylmethoxy)-aziridin
- 15

Beispiel 10.2-Cyan-3-methyl-1-(2-methylbenzylloxy)-aziridin

20

Zu 11.3 g 2,3-Dibrombutyronitril in 100 ml Ethanol gibt man unter Ruehren 7.5 g Triethanolamin in 50 ml Ethanol. Nach 1 h gibt man gleichzeitig 7.5 g Triethanolamin in 50 ml Ethanol und 8.7 g O-(2-Methylbenzyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (fest)

25

zu. Nach 24 h wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt, der Rueckstand mit Ether verruehrt, filtriert und wieder eingeengt. Man erhaelt 10 g eines Oels, das in 100 ml abs. Methylenechlorid geloest und bei 0°C mit 5.4 g Diazabicycloundecen versetzt wird. Die Mischung laeßt man 48 h im Zuehlschrank stehen, zieht das Methylenchlorid ab, verruehrt den Rueckstand mit Ether, filtriert und engt ein. Das so erhaltene Oel trennt man ueber eine Kieselgelszeule (400 g; Elutionsmittel: Ether/Ligroin i. V. 1/1). Man erhaelt 1.06 g ≈ 15 % eines Oels.

35

Die NMR-Daten und das Massenspektrum bestaetigen die Struktur des 2-Cyan-3-methyl-1-(2-methylbenzylloxy)-aziridins.

Beispiel 11

5 Analog Beispiel 4 erhält man durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril mit O-(3-Fluorbenzyl)-hydroxylamin das 2-Cyan-1-(3-fluorbenzyl)-aziridin (siehe Beispiel 4 d). Durch saulen-chromatographische Trennung an Kieselgel (Elutionsmittel: Ether/Ligroin i. V. 1 : 1) kann man die beiden Invertomeren trennen und erhält so

- 10 a) trans-2-Cyan-1-(3-fluorbenzyl)-aziridin (ölige Substanz)
und
b) cis-2-Cyan-1-(3-fluorbenzyl)-aziridin (ölige Substanz)

15 Die beiden Invertomeren fallen im Verhältnis 5 : 1 (trans/cis) an. Sie werden durch die NMR-Spektren eindeutig charakterisiert.

Beispiel 12

20 Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder deren Salze enthalten.

25 Beispiel A (Tabletten)

Wirkstoff		X mg	X = bis 40,0 mg
Lactose	ad	60,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon		2,0 mg	
30 mikrokrist. Cellulose		8,0 mg	
Natriumcarboxymethyl-			
amylopektin		4,0 mg	
Kieselsäure, hochdispers		0,5 mg	
Talkum		5,0 mg	
35 Magnesiumstearat		0,5 mg	
Endgewicht		80,0 mg	

Für flüssige Wirkstoffe Dosierungen bis ca. 40 mg:

	Wirkstoff	X mg	X = bis 40,0 mg
	Kieselsäure, hochdispers ad	100,0 mg	
5	Lactose	135,0 mg	
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg	
	mikrokrist. Cellulose	25,0 mg	
	Natriumcarboxymethyl-		
	amylopektin	10,0 mg	
10	Kieselsäure, hochdispers	2,0 mg	
	Talkum	15,0 mg	
	Magnesiumstearat	3,0 mg	
	Endgewicht	300,0 mg	

15

Wirkstoffe und Hilfsstoffe werden gemischt, gegebenenfalls granuliert und auf üblichen Maschinen zu Drageekernen verpreßt.
 20 Die Drageekerne werden in üblicher Weise mit einem magensaftresistenten, darmsaftlöslichen Film (z.B. einem anionischen Polymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester)
 - überzogen.

	Wirkstoff	X mg	X = bis 40,0 mg
25	Lactose ad	60,0 mg	
	Magnesiumoxid	100,0 mg	
	Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg	
	mikrokrist. Cellulose	8,0 mg	
	Natriumcarboxymethyl-		
30	amylopektin	4,0 mg	
	Kieselsäure, hochdispers	0,5 mg	
	Talkum	5,0 mg	
	Magnesiumstearat	0,5 mg	
	Endgewicht	160,0 mg	

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden gemischt, ggf. granuliert und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel B (Injektionslösung)

Als Präparationen für die Injektionsform, die 2-Cyan-1-methoxyaziridin enthält, können wässrige Lösungen von Polyethylenglykol 400, Ethylenglykolmonoethylether, Ethanol sowie eine Lösung des Wirkstoffes in Miglyol 812-Neutralöl angegeben werden, wobei der letztere Hilfsstoff nur für intramuskuläre Applikation verwendet werden soll. Diese Zubereitungen wurden so konzipiert, daß pH-Wert, Pufferkapazität, Titrationsbasizität nicht stark von den physiologischen Werten abweichen.

Diese Injektionszubereitungen überstehen eine Sterilisation im Autoklaven 20 Minuten bei 121°C ohne chemische Veränderungen.

15 Beispiel

2-Cyan-1-methoxyaziridin	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Polyethylenglykol 400	1 g			
Wasser	3 g	3 g	4 g	
20 Ethylenglykolmonoethylether		2 g	1 g	
Miglyol 812-Neutralöl				3 g
Ethanol	1 g			

Die Lösungsmittel werden zusammen mit dem Wirkstoff in einem Kessel gemischt. Die so erhaltene Lösung wird über Filterschichten Fibrafix AF steril filtriert. Die ersten 15 l sind Vorlauf und werden dem Ansatz zurückgeführt. Die Membranfiltration wird direkt an der Abfüllmaschine über Sartorius-Membranfilter, Porenweite 0,2 µm durchgeführt. Anschließend erfolgt die Abfüllung der Lösung in 5 ml-Ampullen. Die Lösung wird bei 121°C 20 Minuten im Autoklaven sterilisiert.

Beispiel C (Weichgelatinekapseln)

35

Der Wirkstoff ist in organischen Verbindungen, wie Miglyol 812 (Triglycerid gesättigter Fettsäuren mit einer Kettenlänge

C = 30), Gemischen von Ethanol in Wasser, Polyethylenglykol 400 in Wasser oder Ethylenglykolmonoethylether in Wasser löslich und kann in solchen Lösungen zu Weichgelatinekapseln verarbeitet werden. Auch lässt sich der Wirkstoff in Mischungen mit 5 Wachs, Sojabohnenöl, Lecithin und hydrierten Fetten zu einer klassischen Weichgelatinerezeptur verarbeiten.

Beispiel

10

2-Cyan-1-methoxyaziridin	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Bienenwachs	20 mg				
hydriertes Sojabohnenöl	140 mg				
Sojalecithin	70 mg				

15

Polyethylenglykol 400		210 mg			180 mg
Miglyol 812		100 mg	100 mg	200 mg	35 mg
Ethylenglykolmono-				210 mg	50 mg
ethylether					
Essigsäureethylester					43 mg 85 mg

20

Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der obengenannten Hilfsstoffe gemischt und auf einer Spezialmaschine zu Weichgelatinekapseln verschiedener Größen und Dosierungen verarbeitet.

25

Beispiel D (Tropfen und Saft)

2-Cyan-1-methoxyaziridin	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
Polyethylenglykol 400	-	9,5 ml	10,5 ml	7,5 ml	-	7,5 ml
Essigsäureethylester	-	8,0 ml	5,0 ml	-	2,5 ml	-
Ethylenglykolmono-						
ethylether	12,0 ml	-	-	9,0 ml	3,0 ml	3,0 ml
Miglyol 812	5,5 ml	-	2,0 ml	1,0 ml	12,0 ml	
Wasser						7,0 ml

- 31 -

	2-Cyan-1-methoxyaziridin	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
	Polyethylenglykol 400	-	-	12,0 ml	-
	Ethylenglykolmono-				
	ethylther	2,0 ml	-	-	52,0 ml
5	Essigsäureethylester	-	-	-	43,0 ml
	Miglyol 812	-	154,0 ml	-	80,0 ml
	Wasser	134,0 ml		143,0 ml	

10

Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der oben-
 genannten Hilfsstoffe gemischt. Die Mischung wird über Filter-
 schichten Fibrafix AF steril sowie über Membranfilter mit einer
 15 Porenweite 0,2 µm filtriert. Es erfolgt Abfüllung 20 ml-
 Tropfenflaschen bzw. 200 ml-Saftflaschen.

VersuchsprotokollBestimmung der Leukozyten nach einmaliger oraler Applikation an RattenVersuchsanordnung :

- 5 Es wurden weibliche erwachsene Sprague-Dawley-Ratten der Firma WIGA (Gassner, Sulzfeld) im Gewicht von 180-220 g verwendet. Die Tiere wurden bei konstanter Temperatur ($23 \pm 1^\circ\text{C}$), konstanter Luftfeuchtigkeit ($55 \pm 5\%$) und im 12-Stunden Tag/Nacht-Rhythmus gehalten. Die Tiere erhielten Rattenpellets SNIFF der Firma Intermast, Soest, und Wasser ad libitum.
- 10 Je 10 Ratten erhielten einmalig oral die zu untersuchenden Substanzen (gelöst in 10 ml 0,5%iger Tyloselösung/kg Körpergewicht) mit Hilfe einer Schlundsonde appliziert. Zur Kontrolle wurden je 10 Tiere lediglich mit 10 ml 0,5%iger Tyloselösung/kg Körpergewicht behandelt. Vor der Applikation wurden die Tiere nüchtern gesetzt und
- 15 aus dem retroorbitalen Venenplexus mit Hilfe einer heparinisierten Stichkapillare (B 3095/2 der Firma Sherwood Med. Inc., St. Louis) Blut entnommen und die Leukozyten mit Hilfe eines Coulter counters in bekannter Weise bestimmt.
- Am 4. Tage wurde den Tieren wiederum Blut aus dem retroorbitalen
- 20 Venenplexus entnommen und die Leukozyten gezählt. Aus den Einzelwerten wurden die Mittelwerte gebildet. Die Versuchsgruppen wurden nur ausgewertet, wenn die Kontrollgruppen keine physiologischen Schwankungen zeigten. Die Tabelle 1 zeigt die Werte im Vergleich zum 1-Carboxamido-2-cyanaziridin (BA 1).
- 25 Die folgenden Daten zeigen, daß alle untersuchten Substanzen eine signifikante Steigerung der Leukozyten-Zahl bewirken und somit stark immunstimulierend sind.

TABELLE 1

Dosis : 200 mg/kg, per os

5

	Beispiel Nr.	Leukozyten in Tausend ($\times 10^2$)	
		0 - Wert	Maximum(+ 4. Tag)
10	1 , 2 , 3 , 7b	8,04	15,68
	1a, 7b	7,29	16,53
	1b, 7c	9,1	21,5
	4	7,03	12,45
	4a	8,23	12,88
15	4b	7,16	10,99
	4d	6,84	10,84
	7	7,48	11,59
	7a	5,89	19,29
	9a	6,6	12,9
20	9b	5,6	11,3
	9g	6,6	10,3
	9i	6,7	11,4
25	1-Carboxamido-2-cyanaziridin (Vergleichssubstanz) BA 1	8,9	9,5

Synergistischer Effekt von 2-Cyano-1-methoxy-aziridin
(Beispiel 7a) mit Chloramphenicol

Versuchsanordnung:

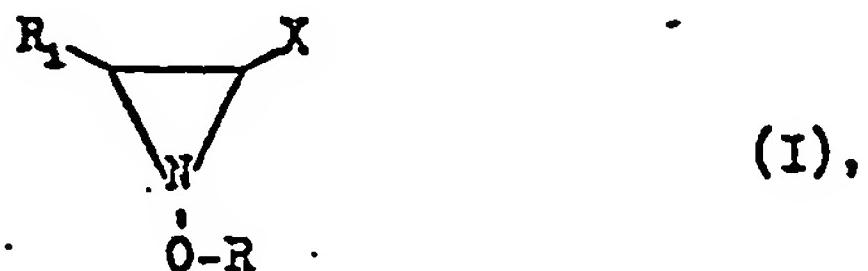
- 5 Je 20 weibliche NMRI-Mäuse wurden mit E.coli (108) in einer Verdünnung von 1 : 60 in der Weise infiziert, daß 0,5 ml der Infektionslösung intraperitoneal gegeben wurden (Keimzahl: $5,4 \times 10^6$ Keime/Tier). Es wurden insgesamt 4 Gruppen infiziert.
- 10 Die 1. Gruppe wurde als Infektionskontrolle gewählt, die 2. Gruppe erhielt 20 mg/kg Chloramphenicol oral, die 3. Gruppe 10 mg/kg 2-Cyano-1-methoxy-aziridin oral und die 4. Gruppe 20 mg/kg Chloramphenicol + 10 mg/kg 2-Cyano-1-methoxy-aziridin. Die Tiere wurden täglich bezüglich der Sterblichkeit beobachtet.
- 15 Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, stirbt in der Infektionskontrolle innerhalb von 4 Tagen alles, während in der mit Chloramphenicol behandelten Gruppe 13 von 20 überleben, in der mit Chloramphenicol + 2-Cyano-1-methoxy-aziridin 19 von 20 überleben. 2-Cyano-1-methoxy-aziridin allein hat lediglich einen geringen Effekt (2 von 20). Diese Sterblichkeitszahlen verschieben sich bis zum 14. Tag nicht mehr.

		Überlebensrate		
		1. Tag	4. Tag	14. Tag
25	Chloramphenicol 20 mg/kg	13/20	13/20	13/20
30	2-Cyano-1-methoxy-aziridin 10 mg/kg	2/20	2/20	2/20
35	Chloramphenicol (20 mg/kg) + 2-Cyano-1-methoxy-aziridin (10 mg/kg)	20/20	19/20	19/20
	Kontrolle	1/20	0/20	0/20

Patentansprüche

1. N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I

5



10 in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

15 R Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-
20 carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl- Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy- carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxo-
25 gruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome

30

unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetarylrest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylanino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein können,
und

10 R₁, Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe und R₁ Wasserstoff bedeuten, R nicht die Methyl-,
15 Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf,

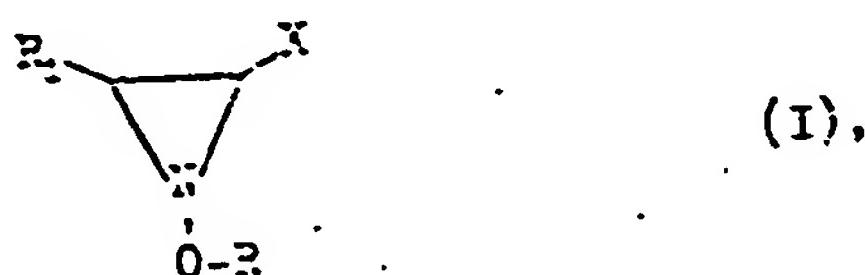
sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I,
20 in der R und R₁ die angegebene Bedeutung haben und X
eine Carboxyl-, eine Nitril- oder eine substituierte
Carbamoylgruppe darstellt.

3. Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I,
25 in der X und R die angegebene Bedeutung haben und R₁
einen Alkyl- oder Phenylrest darstellt.

4. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I

30



35

in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder
eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

5

R Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach
ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch
Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-,
Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-,

10

Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-
carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy-
oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls durch
Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-

15

Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine
Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-
carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein
kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxo-

20

gruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome
unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die ge-
gebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl-
Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine

Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-,

Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-,

Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,

25

Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-,
Acyl- oder Methylendioxyrest substituiert sein können,
und

R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

30

wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxycarbonyl-
gruppe und R₁ Wasserstoff bedeuten, R nicht die Methyl-,
Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf,

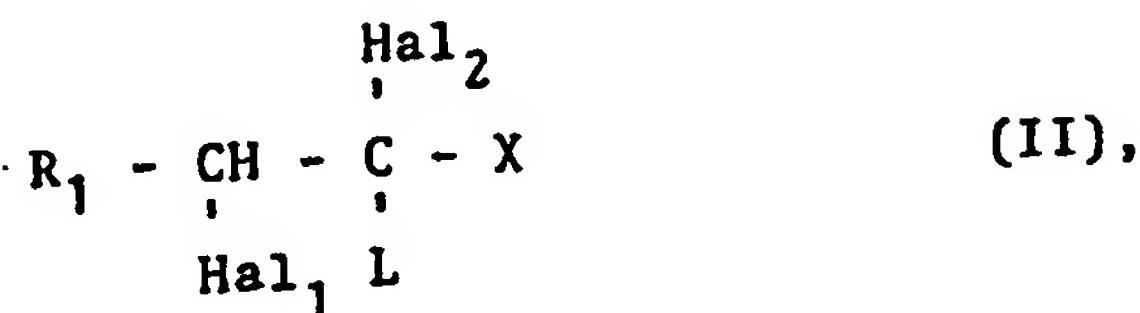
35

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

5



in der

10 R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, Hal_1 und Hal_2 Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal_1 und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können,

mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III

15



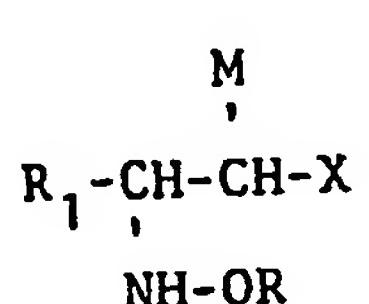
in der

20 R die oben angegebene Bedeutung hat,

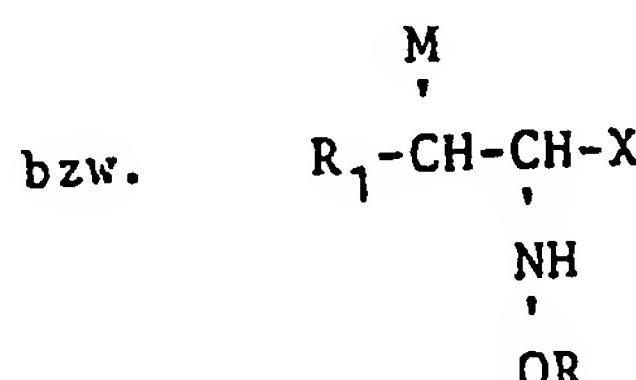
umsetzt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV a oder IV b
25 bzw. deren Salze

30



(IV a)



(IV b),

in denen

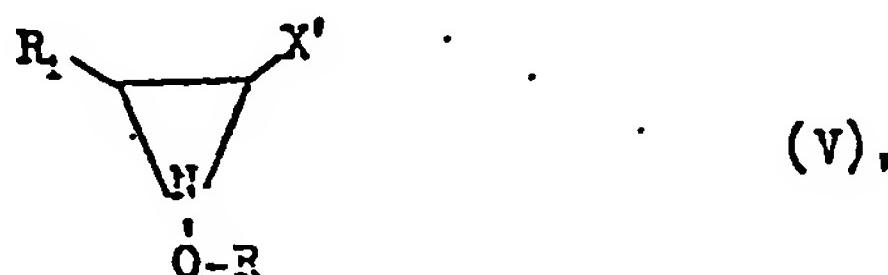
5 R_1 , R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und M
Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeuten soll, wobei A
Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zu-
sammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare
Gruppierung darstellen soll,

10 mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V

15



in der

20

R und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X' die
-CH=NOR₂-Gruppe darstellt, wobei R₂ Wasserstoff oder eine
Alkylgruppe vorstellt,

25

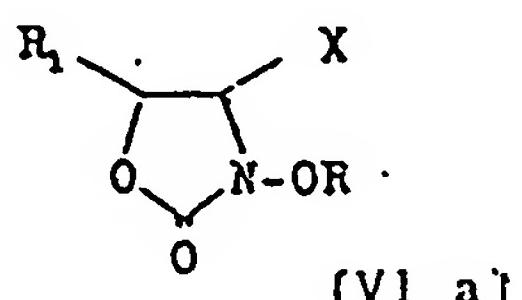
mit einem wasser- bzw. alkoholabspaltenden Reagenz behandelt

oder

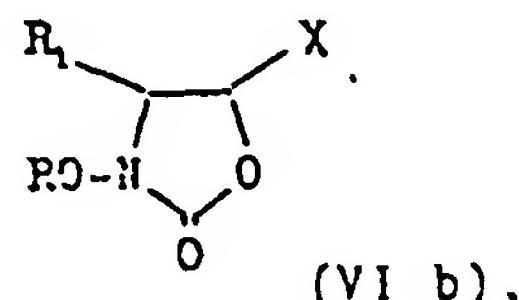
d) ein Oxazolidinon der allgemeinen Formel VI a oder VI b

30.

35



bzw.



in denen

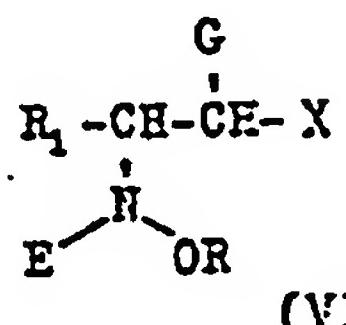
R, R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 einer Thermolyse unterwirft

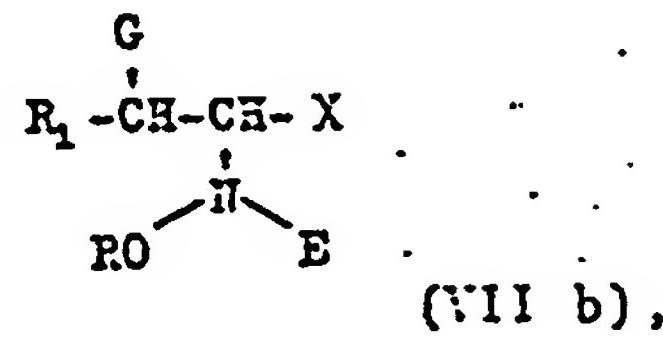
oder

10 e) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII a oder VII b

15



bzw.



in denen

20 R, R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff, Chlor oder Brom und E Chlor, Brom, eine Trialkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsäurerest bedeuten,

25 mit einem E-G- abspaltenden Reagenz behandelt

oder

30 f) ein Epoxid der allgemeinen Formel VIII

35



in der

R₁ und X die oben angegebene Bedeutung haben,

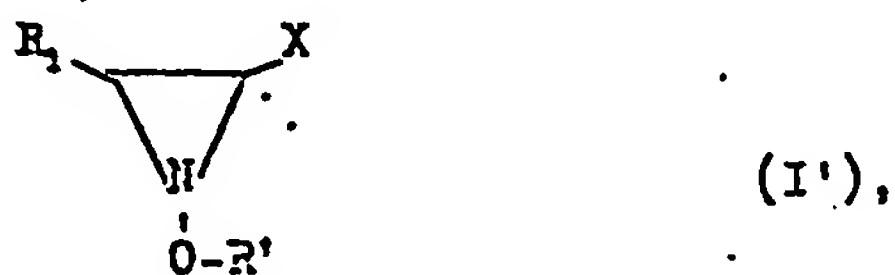
5 mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III
umsetzt, anschließend gewünschtenfalls in einer nach einem
der vorstehenden Verfahren erhaltenen Verbindung der allge-
meinen Formel I einen bestimmten Substituenten X oder R in
einen anderen durch den Anspruch definierten Substituenten
10 X oder R umwandelt und

gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen
Formel I in ein pharmakologisch verträgliches Salz Über-
führt.

15

5. Verwendung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäure-
derivaten der allgemeinen Formel I'

20



in der ..

25

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy carbonyl- oder
eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

30

R' Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach
ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch
Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-,
Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-,
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Al-
koxy carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-,
35 Alkoxy- oder Alkoxy carbonylreste tragende, gegebenenfalls
durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cyclo-
alkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch

- eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-,
Alkoxy carbonylamino- oder Isothiourcidegruppe substituiert
sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-
oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch
5 Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-
rest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen
Aryl- bzw. Hetaryl-Rest, die jeweils ein- oder mehrfach
durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-
carbonyl-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-,
10 Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-,
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-,
den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylen-
dioxyrest substituiert sein können, und
- 15 R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,
sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze zur Be-
kämpfung von mit einer Schwächung des Immunsystems verbundenen
Krankheiten.
- 20 6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der im Anspruch 5
angegebenen allgemeinen Formel I' sowie übliche Träger-
und Hilfsstoffe.
- ~~25~~ 7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,
daß es zusätzlich ein Chemotherapeuticum enthält.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß als Chemotherapeuticum Penicilline, Cephalosporine,
30 Sulfonamide, Aminoglykosid-Antibiotika oder Tetracycline
verwendet werden.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß als Chemotherapeuticum Chloramphenicol verwendet
35 wird.

0014976

Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 0792

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	<p>Chemical Abstracts Band 77, Nr. 25, 1972 Columbus, Ohio, USA CH. SHIN et al. "Reaction of ethyl α,β-unsaturated β-nitrocarboxylates with triethyl phosphite" Seite 429, rechte Spalte, Abstract Nr. 164799h</p> <p>& Tetrahedron Letters, Heft 38, 1972, Seiten 3995 bis 3998 (Eng) .</p> <p>---</p>	1,3	C 07 D 203/22 A 61 K 31/395
D	<p>Chemical Abstracts Band 81, 1974 Columbus, Ohio, USA R.G. KOSTYANOVSKII et al. "N-Alkoxyaziridine-2-carboxylates" Seite 416, linke Spalte, Abstract Nr. 25474t</p> <p>& Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim, Heft 2, 1974, Seite 482 (Russ)</p> <p>---</p> <p>. / ..</p>	1,4	A 61 K 31/395 C 07 D 203/22
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument S: Mitglied der gleichen Patentfamilie. Übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abgeschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	16-04-1980	FROELICH	

0014976

Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 0792

- Seite 2 -

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D	<p>Chemical Abstracts Band 85, 1976 Columbus, Ohio, USA R.G. KOSTYANOVSKII et al. "Asymmetric nonbridging nitrogen. Communication 9. Derivatives of 1-alkoxyaziridine-2-carboxylic acids" Seite 529, linke Spalte, Abstract Nr. 192460z</p> <p>& Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim, Heft 7, 1976, Seiten 1559 bis 1571 (Russ)</p> <p>---</p>	1,4	
A	<p><u>DE - A1 - 2 644 820 (BOEHRINGER MANNHEIM)</u></p> <p>-----</p>		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.CI)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.